

4

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-064166

(43)Date of publication of application : 13.03.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/195
 A61K 9/70
 A61K 31/40
 A61K 31/4025
 A61K 31/445
 A61K 31/4535
 A61K 31/454
 A61K 47/10
 A61K 47/12
 A61K 47/14
 A61K 47/16
 A61K 47/20
 A61P 7/02
 C07D207/12
 C07D211/46
 // C07D401/06
 C07D403/06
 C07D409/06

(21)Application number : 2000-188866

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
 SAITAMA DAIICHI SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 23.06.2000

(72)Inventor : KAWAMURA NAOHISA
 SUGIZAKI YOSHIKI
 MIZU HIDEO

(30)Priority

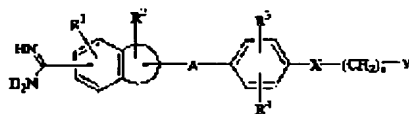
Priority number : 11180548 Priority date : 25.06.1999 Priority country : JP

(54) CATAPLASM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cataplasm useful as a blood coagulation inhibitor or prophylactic/therapeutic agent for thrombosis by making the cataplasm include a medicament reserve layer comprising a specific aromatic amidine derivative or the like and a percutaneous absorption promoter so as to improve the percutaneous absorbability of the above aromatic amidine derivative or the like.

SOLUTION: This cataplasm is obtained by including a medicament reserve layer comprising (A) an aromatic amidine derivative of formula I [R¹ is H or a lower alkoxyl; R² is H, a lower alkyl or the like; R³ is H, carboxyl or the like; R⁴ is H, a halogen or the like; n is 0-4; A is a 1-4 alkylene or the like optionally substituted with 1-2 carboxyl(s) or the like; X is a single bond, O, S or the like; Y is a (substituted) five- to six-membered heterocyclic ring or the like; a group of formula II is indolyl, naphthyl or the like], a salt thereof, solvent thereof or solvate of a salt thereof and (B) a percutaneous absorption promoter in the weight ratio B/A or pref. 0.01-100.



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-64166
(P2001-64166A)

(43) 公開日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/195		A 6 1 K 31/195	
9/70	4 0 5	9/70	4 0 5
31/40		31/40	
31/4025		31/4025	
31/445		31/445	

審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-188866 (P2000-188866)

(22) 出願日 平成12年6月23日 (2000.6.23)

(31) 優先権主張番号 特願平11-180548

(32) 優先日 平成11年6月25日 (1999.6.25)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(71) 出願人 000174622

埼玉第一製薬株式会社

埼玉県春日部市南栄町8番地1

(72) 発明者 川村 尚久

埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一
製薬株式会社内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外3名)

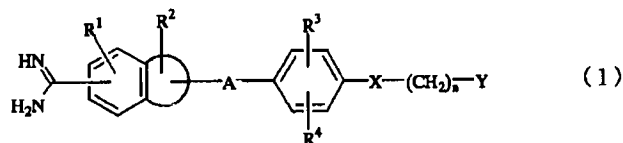
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【要約】

【化1】

【解決手段】 一般式 (1)

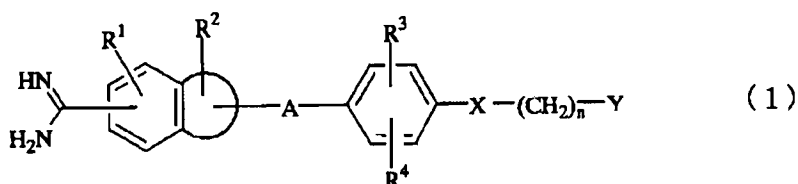


で表わされる芳香族アミジン誘導体 (1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物および経皮吸収促進剤を含有する薬剤貯蔵層を有する貼付剤。

【効果】 本発明によれば芳香族アミジン類の経皮吸収性が高く、長時間に渡り有効血中濃度を維持することができる、抗血栓、抗血液凝固作用を有する貼付剤を得ることができる。

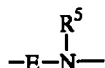
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)



〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシル基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、 n は0~4の数値を示し、 A は1~2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換しているもよい炭素数1~4のアルキレン基または式

【化2】



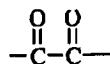
で表わされる基〔式中、 E は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 R^5 は水素原子または式 ---D---W---R^6 で表わされる基〔式中、 D は式

【化3】



で表わされる基〔式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を示す。〕、式

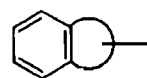
【化4】



で表わされる基またはスルホニル基を示し、 W は単結合または $\text{---NR}^7\text{---}$ で表わされる基〔式中、 R^7 は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有しているもよい低級アルキル基または置換基を有しているもよい低級アルカノイル基を示す。〕を示し、 R^6 は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよいヘテロアリール基を示す。〕を示し、 X は単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、 Y は置換基を有しているもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有しているもよいアミノ基または置換基を有しているもよいアミノアルキル基を示し、

【化1】

【化5】



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す〕で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物と経皮吸収促進剤を含有する薬物貯蔵層を有する貼付剤。

【請求項2】 経皮吸収促進剤が、アルコール類、多価アルコール、高級アルカン、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、テルペン類、アルキル硫酸エステル類、アルキルアミノオキシド類、カルボキシベタイン類、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、スルホキシド類、アミド類およびオキシカルボン酸から選ばれる1種または2種以上である請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 薬物貯蔵層と適用皮膚面との間に存在する薬物放出膜が、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタンおよびポリエチレンテレフタレートから選ばれる1種または2種以上の高分子膜である請求項1または2記載の貼付剤。

【請求項4】 アルコール類が、炭素数2~18の飽和脂肪族アルコールまたは炭素数7~14のアリールアルコールである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項5】 多価アルコールが、炭素数2~4のアルキレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリセリンおよびソルビタンから選ばれるものである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項6】 高級アルカンが、炭素数6~12のアルカンである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項7】 高級脂肪酸が、炭素数6~24の飽和または不飽和脂肪酸である請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項8】 高級脂肪酸エステル類が、多価アルコールと炭素数6~24の脂肪酸とのエステル類である請求

項2または3記載の貼付剤。

【請求項9】 テルペン類が、シネオール、1-メントール、メントン、d-リモネンおよびネロリドールから選ばれるものである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項10】 アルキル硫酸エステル類が、炭素数6～24のアルキル硫酸エステル塩である請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項11】 アルキルアミンオキシド類が、炭素数6～24のアルキルジメチルアミンオキシド類である請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項12】 カルボキシベタイン類が、炭素数6～24のアルキルジメチルアミノ酢酸である請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項13】 ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類が、ポリオキシエチレンアルキルエーテルである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項14】 スルホキシド類がジアルキルスルホキシドである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項15】 アミド類がN、N-ジアルキルホルムアミド、N、N-ジアルキルアセトアミド、N、N-ジアルキルトルアミド、N-ヒドロキシアルキルラクタアミド、ピロリドンまたはN-アルキルピロリドンである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項16】 オキシカルボン酸が、炭素数2～10のオキシカルボン酸である請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項17】 経皮吸収促進剤が、 C_2-C_4 アルコール、 C_7-C_{12} アリアルアルコール、 C_6-C_{18} 飽和脂肪族アルコール、多価アルコール、 C_6-C_{16} 脂肪酸、モノテルペン、セスキテルペン、多価アルコールモノ C_6-C_{16} 脂肪酸エステル、 C_6-C_{24} アルキル硫酸エステル塩、 C_6-C_{24} アルキルジメチルアミンオキシド、 C_6-C_{24} アルキルジメチルアミノ酢酸、ポリエチレングリコール C_6-C_{24} アルキルエーテル、ピロリドン、N-アルキルピロリドン、N、N-ジアルキルホルムアミド、N、N-ジアルキルトルアミドおよび乳酸から選ばれる1種または2種以上の組み合わせである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項18】 経皮吸収促進剤が、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1-ノナノール、1-デカノール、ステアシルアルコール、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、d-リモネン、シネオール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリン、ラウリルジメチルアミンオキシド、ドデシルN、N-ジメチルアミノ酢酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、N、N-ジエチルトルアミド、2-ピロリドンおよびN-オクチル-2-ピロリドンから選ばれる1種または2種以上の組み合わせである請求項2

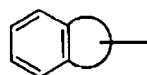
または3記載の貼付剤。

【請求項19】 経皮吸収促進剤が、 C_2-C_4 アルコール、 C_7-C_{12} アリアルアルコール、 C_6-C_{18} 飽和脂肪族アルコール、 C_6-C_{16} 脂肪酸、モノテルペン、ピロリドンおよびN-アルキルピロリドンから選ばれる1種または2種以上の組み合わせである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項20】 経皮吸収促進剤が、エタノール、ベンジルアルコール、1-ノナノール、カプリン酸、d-リモネンおよびN-オクチル-2-ピロリドンから選ばれる1種または2種以上の組み合わせである請求項2または3記載の貼付剤。

【請求項21】 一般式(1)中

【化6】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基である請求項1～20のいずれか1項記載の貼付剤。

【請求項22】 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む基である請求項1～21のいずれか1項記載の貼付剤。

【請求項23】 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ピロリジニル基またはピペリジル基である請求項1～21のいずれか1項記載の貼付剤。

【請求項24】 芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれる化合物、その塩またはそれらの溶媒和物である請求項1～20のいずれか1項記載の貼付剤。
 $2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-$

4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -3-(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3-(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、(+)-2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3-(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、3-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -4-(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) 酪酸、2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、2-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸、N-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート、4-[N-4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイックアシッド、N-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-[N-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、N-[N-4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシン、およびN-[N-4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン。

【請求項25】 芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれるものである請求項1~18のいずれか1項記載の貼付剤。(2S)-2-[4-

[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 2塩酸塩、(+)-2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3-(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 2塩酸塩、エチル N-[N-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 2塩酸塩、N-[N-4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン2塩酸塩、およびN-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド 2塩酸塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は血液凝固抑制剤および血栓の予防治療剤として有用な芳香族アミジン誘導体類の貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 化学構造中に芳香族アミジン構造を有する化合物が、血液凝固第X因子を阻害し、血液凝固抑制剤および血栓の予防治療剤として有用であることが特開平5-208946号公報および国際公開WO96/16940号公報に記載されている。従来、これら血液凝固系に作用する薬剤の投与形態としては、静脈内投与や経口投与が一般的であり、他の投与形態についてはほとんど検討されていない。従って、本発明の目的は前記芳香族アミジン誘導体類の新たな投与形態を提供することにある。

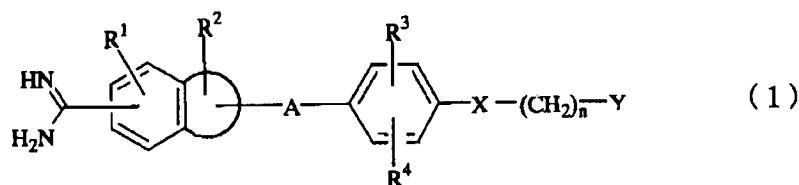
【0003】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者は、前記芳香族アミジン誘導体類の経皮投与による吸収性について種々検討してきたところ、この化合物と経皮吸収促進剤とを併用して貼付剤とすればこの化合物が皮膚から効率良く吸収され、有効血中濃度が長時間持続することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】すなわち、本発明は一般式(1)

【0005】

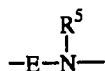
【化7】



【0006】〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基またはアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 n は0～4の数値を示し、 A は1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基または式

【0007】

〔化8〕



【0008】で表わされる基〔式中、 E は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 R^5 は水素原子または式-D-W- R^6 で表わされる基〔式中、 D は式

【0009】

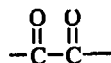
〔化9〕



【0010】で表わされる基〔式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を示す。〕、式

【0011】

〔化10〕

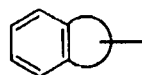


【0012】で表わされる基またはスルホニル基を示し、 W は単結合または $-NR^7-$ で表わされる基〔式中、 R^7 は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。〕を示し、 R^6 は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール

基を示す。〕を示し、 X は単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、 Y は置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【0013】

〔化11〕



【0014】で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す〕で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物と経皮吸収促進剤を含有する薬物貯蔵層を有する貼付剤を提供するものである。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明貼付剤に用いられる芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物は、前記の如く血液凝固第X因子を阻害し、血液凝固抑制剤および血栓の予防治療剤として有用であることが知られている(特開平5-208946号およびWO96/16940号公報)。

【0016】上記一般式(1)において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【0017】低級アルキル基は置換基を有していてもよく、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノカ

ルボニル基等が挙げられる。

【0018】低級アルコキシル基としては、炭素数1～6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、第二級ブトキシル基および第三級ブトキシル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等が挙げられる。

【0019】アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。カルボキシアルコキシル基としては、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基、カルボキシプロポキシル基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシル基としては、メトキシカルボニルメトキシル基、エトキシカルボニルメトキシル基、プロポキシカルボニルメトキシル基、メトキシカルボニルエトキシル基、エトキシカルボニルエトキシル基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

【0020】モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジベンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

【0021】低級アルキルスルホニル基としては、メチ

ルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

【0022】モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジベンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

【0023】低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0024】アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、

イソキノリル基、キナゾリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジリル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジリル基、イソチアゾロピリジリル基、ベンゾチエニル基等が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジリル基等が挙げられ、ヘテロアリール基は置換基を有していてもよい。

【0025】なお、これらのアリール基またはヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基が挙げられる。

【0026】また、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げられ、このうちピロリジンおよびピペリジンが特に好ましい。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

【0027】複素環式基または環状炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの複素環式基または環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアリル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。

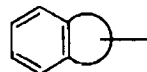
【0028】また、アミノ基またはアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジリル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【0029】なお、ここで示したアルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基等の基、および各置換基中のアルキル部分、アルコキシ部分、アルカノイル部分等の

炭素数は1～6が好ましい。

【0030】

【化12】



【0031】で示される基としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基が特に好ましい。

【0032】本発明にかかる一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物には、不斉炭素原子が存在することがあり、その場合、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

【0033】本発明においては、上述した芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物の中でも、以下の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物が好ましい。2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メロキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]

シ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾイックアシッド、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-エトキシカルボニルグリシン、およびN-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン。

【0034】特に好ましいものは、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン、およびN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド、これらの塩、これらの溶媒和物またはこれらの塩の溶媒和物である。

【0035】さらには、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩、5水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 2塩酸塩、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 2塩酸塩、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 2塩酸塩、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン 2塩酸塩、およびN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド 2塩酸塩が好ましい。

【0036】上記のアミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物の経皮吸収を促進させる物質(経皮吸収促進剤)としては、アルコール類、多価アルコール、高級アルカン、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、テルペン類、アルキル硫酸エステル類、アルキルアミンオキシド類、カルボキシベタイン類、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、スルホキシド類、アミド類およびオキシカルボン酸から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。このうち、アルコール類、多価アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、テルペン類、アルキル硫酸エステル類、アルキルアミンオキシド類、カルボキシベタイン類、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、アミド類およびオキシカルボン酸から選ばれる1種または2種以上がより好ましい。

【0037】前記経皮吸収促進剤のうち、アルコール類としては、炭素数2~18の飽和脂肪族アルコール、炭素数7~14のアリールアルコールが好ましく、具体例としてエタノール、イソプロパノール等の炭素数2~4のアルコール、ベンジルアルコール等の炭素数7~12のアリールアルコール、1-オクタノール、1-ノナノール、1-デカノール、1-ドデカノール、ステアリルアルコール等が挙げられる。

【0038】多価アルコールとしては、炭素数2~4のアルキレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリセリン、ソルビタン等が挙げられ、具体例としてはエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ソルビタン等が挙げられる。高級アルカンとしては、炭素数6~12の

アルカンが好ましく、具体例としてはn-ヘプタン、n-ノナン、n-ドデカン等が挙げられる。高級脂肪酸としては、炭素数6~24の飽和または不飽和脂肪酸が好ましく、このうち炭素数6~16の飽和または不飽和脂肪酸がより好ましい。高級脂肪酸の具体例としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、オレイン酸等が挙げられる。

【0039】高級脂肪酸エステル類としては、一価アルコールまたは多価アルコールと炭素数6~24の脂肪酸とのエステル類が好ましく、多価アルコールと炭素数6~24の脂肪酸とのエステル類がより好ましく、多価アルコールと炭素数6~16の脂肪酸とのエステルがさらに好ましい。ここで、多価アルコールとしては、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ポリグリセリン、ソルビタン等が挙げられる。また、これらの多価アルコールとエステルを形成する脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸等が挙げられる。これらの多価アルコール脂肪酸エステル類のうち、多価アルコールモノ脂肪酸エステル類が好ましく、多価アルコールモノC₆-C₁₆脂肪酸エステルがより好ましく、グリセリンモノ脂肪酸エステルがさらに好ましく、グリセリンモノC₆-C₁₆脂肪酸エステルが特に好ましい。グリセリンモノ脂肪酸エステルの具体例としては、モノカプロン酸グリセリン、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンが挙げられるが、このうちモノカプリル酸グリセリンが特に好ましい。

【0040】テルペン類としては、モノテルペンまたはセスキテルペンが挙げられ、具体例としてシネオール、1-メントール、メントン、d-リモネン、ネオリドル等が挙げられる。アルキル硫酸エステル類としては、炭素数6~24のアルキル硫酸エステル塩が好ましく、デシル硫酸塩、ラウリル硫酸塩、テトラデシル硫酸塩等が挙げられるが、このうちラウリル硫酸アルカリ金属塩がより好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。アルキルアミノオキシド類としては、アルキルジメチルアミノオキシド類が好ましく、炭素数6~24のアルキルジメチルアミノオキシド類がより好ましく、具体例としてデシルジメチルアミノオキシド、ラウリルジメチルアミノオキシド、テトラデシルジメチルアミノオキシド等が挙げられる。カルボキシベタイン類としては、アルキルジメチルアミノ酢酸類が好ましく、炭素数6~24のアルキルジメチルアミノ酢酸がより好ましい。その具体例としてはデシルジメチルアミノ酢酸、ドデシルジメチルアミノ酢酸、テトラデシルジメチルアミノ酢酸等が挙げられる。オキシカルボン酸としては、炭素数2~10のものが好ましく、具体的にはオキシカルボン酸が、乳酸、クエン酸、グリセリン酸、酒石酸、トロパ酸、ベンジル酸等が挙げられ、乳酸が特に好ましい。

【0041】ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシプロピレンアルキルエーテル等が挙げられるが、ポリオキシエチレンアルキルエーテルが好ましく、特にポリオキシエチレンC₆-C₂₄アルキルエーテルが好ましい。スルホキシド類としては、ジアルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシドが挙げられる。またアミド類としては、N, N-ジアルキルホルムアミド、N, N-ジアルキルアセトアミド、N, N-ジアルキルトルアミド、N-ヒドロキシアルキルラクタアミド、ピロリドン、N-アルキルピロリドン等が挙げられるが、より具体的にはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジエチルトルアミド、N-ヒドロキシエチルラクタアミド、2-ピロリドン、N-オクチル-2-ピロリドン等が挙げられる。

【0042】上記の経皮吸収促進剤のうち、C₂-C₄アルコール、C₇-C₁₂アリーラルカノール、C₆-C₁₈飽和脂肪族アルコール、多価アルコール、C₆-C₁₆脂肪酸、モノテルペン、セスキテルペン、多価アルコールモノC₆-C₁₆脂肪酸エステル、C₆-C₂₄アルキル硫酸エステル塩、C₆-C₂₄アルキルジメチルアミノオキシド、C₆-C₂₄アルキルジメチルアミノ酢酸、ポリエチレングリコールC₆-C₂₄アルキルエーテル、ピロリドン、N-アルキルピロリドン、N, N-ジアルキルホルムアミド、N, N-ジアルキルトルアミドおよび乳酸から選ばれる1種または2種以上の組み合わせが好ましい。

【0043】さらに、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1-ノナノール、1-デカノール、ステアリルアルコール、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、d-リモネン、シネオール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリン、ラウリルジメチルアミノオキシド、ドデシルN, N-ジメチルアミノ酢酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、N, N-ジエチルトルアミド、2-ピロリドン、N-オクチル-2-ピロリドンおよび乳酸から選ばれる1種または2種以上の組み合わせがより好ましい。

【0044】さらにまた、C₂-C₄アルコール、C₇-C₁₂アリーラルカノール、C₆-C₁₈飽和脂肪族アルコール、C₆-C₁₆脂肪酸、モノテルペン、ピロリドンおよびN-アルキルピロリドンから選ばれる1種または2種以上の組み合わせが好ましい。より具体的には、エタノール、カプリン酸、ベンジルアルコール、1-ノナノール、N-オクチル-2-ピロリドンおよびd-リモネンから選ばれる1種または2種以上の組み合わせが特に好ましく、1~4種の組み合わせがさらに好ましい。ここでエタノールは5~90重量%、カプリン酸は0.1~10重量%、ベンジルアルコールは0.1~30重量%、1-ノナノールは0.1~10重量%、N-オクチル2

ーピロリドン $0.1 \sim 20$ 重量%配合するのが好ましい。これらの2種以上の組み合わせの例としては、エタノールとカプリン酸；ベンジルアルコールとカプリン酸；ベンジルアルコールとd-リモネン；エタノールとカプリン酸と1-ノナノール；エタノールとカプリン酸とd-リモネン；エタノールとベンジルアルコールと1-ノナノール；エタノールとベンジルアルコールとd-リモネン；エタノールとN-オクチル-2-ピロリドンとカプリン酸；エタノールとベンジルアルコールと1-ノナノールとカプリン酸；カプリン酸とベンジルアルコールとd-リモネンとエタノール；カプリン酸とベンジルアルコールとd-リモネンと1-ノナノールとエタノールの各組み合わせが挙げられる。この組成物は経皮吸収性に優れ、また皮膚刺激性や薬物安定性等の面でも良好であり、経皮吸収製剤に利用できる優れた経皮吸収促進組成物である。

【0045】本発明貼付剤の薬物貯蔵層における芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物と経皮吸収促進剤との配合割合は、特に制限されないが、芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物に対して経皮吸収促進剤を重量比で $0.01 \sim 100$ 倍が好ましく、 $0.1 \sim 10$ 倍がより好ましく、 $0.2 \sim 5$ 倍が特に好ましい。また薬物貯蔵層中への芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物の配合量は、 $0.0001 \sim 60$ 重量%が好ましく、 $0.001 \sim 50$ 重量%がより好ましく、 $0.1 \sim 30$ 重量%が特に好ましい。また経皮吸収促進剤の配合量は、合計で $0.0001 \sim 60$ 重量%が好ましく、 $0.001 \sim 50$ 重量%がより好ましく、 $0.1 \sim 50$ 重量%が特に好ましい。また、経皮吸収促進剤を2種組み合わせて配合する場合、その配合比は特に限定されないが、重量比で $1/50 \sim 50/1$ とするのが好ましい。

【0046】かかる薬物貯蔵層は、液状または半固形状であり、これらの層を調製するにあたっては、従来公知の薬学上許容される種々の担体(添加剤)を必要に応じて配合することができる。かかる添加剤としては、外用基剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤、増粘剤、ゲル化剤、水等が挙げられる。

【0047】本発明の貼付剤は、基本的に裏打ち材層、薬物貯蔵層、粘着層および薬物放出膜を存在せしめてなる貼付剤である。薬物放出膜は、薬物貯蔵層と適応皮膚面との間に存在し、薬物貯蔵層からの薬物または促進剤等の放出性を制御するために用いられる。また、薬物放出膜と適応皮膚面との間に粘着層はあってもなくても良く、薬物放出膜を透過した薬物は直接皮膚に分配されても、粘着層を介して皮膚に分配されても、いずれでも良い。ここで、薬物放出膜としては、エチレン-酢酸ビニル共重合体が最も一般的であるが、本発明ではポリカー

ボネート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタンおよびポリエチレンテレフタレートから選ばれる1種または2種以上の高分子膜が、薬物貯蔵層から皮膚への薬効成分の放出性が良好であることからより好ましい。薬物放出膜は単層であっても2層以上の積層膜であってもよい。尚、薬物放出膜は非多孔性または多孔性いずれでも用いられるが、多孔性がよく、好ましくはポアサイズ $0.001 \sim 100 \mu\text{m}$ のものが用いられる。

【0048】薬物貯蔵層は外側の裏打ち材層と薬物放出膜により形成された空間に存在する。ここで裏打ち材層となるフィルムは、薬物放出膜と容易に接着可能であることが望ましい。具体的には、アルミニウム、エチレン-ビニルアセテート共重合体、セルロース、セルロースアセテート、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレンなどの素材が挙げられる。これらの素材は、必要に応じて積層し、フィルムとしての柔軟性、薬物放出膜との間の接着性、薬物成分に対するバリア性を調整することができる。

【0049】また、粘着層は、貼付剤を皮膚面に対して固定するための粘着性が必要であり、皮膚に対する安全性に優れることが望ましい。また、粘着層は、皮膚に固定できればいかなる方法で設けても良く、貼付剤適用面の全面、一部の(不連続、網目状等)、または周縁部分のみに設ける方法等いずれの方法でも用いることができる。具体的には、アクリル酸エステル共重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、天然ゴム、ビニルエーテル共重合体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリジメチルシロキサン、メタクリル酸エステル重合体等をベースポリマーとする感圧性粘着剤が挙げられ、粘着性・安全性の調整のため必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。

【0050】本発明貼付剤には、粘着層に剥離ライナーを設けることができ、剥離ライナー層となるフィルムは、周知の素材を用いることが可能で、具体例には、アルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が好ましく、必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコーン、界面活性剤あるいはフルオロカーボン等で処理するか、または、剥離ライナー素材中に周知の添加剤を配合したり、剥離ライナー表面に凹凸をつけたりすることにより、感圧性粘着剤から剥離する際の剥離性を調整してもよい。

【0051】本発明貼付剤の形状は、例えば、円形、楕円形、多角形等の形状が好ましい。また、貼付剤の寸法については、薬剤を放出する面の面積として $2 \sim 200 \text{ cm}^2$ の範囲であることが望ましい。

【0052】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説

明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【0053】試験例1（薬物放出膜を介した *in vitro* 皮膚透過性試験）

各薬物放出膜を摘出皮膚の角質層側に配置し、これを横型セルに挟み、各ドナー溶液または懸濁液を薬物放出膜側に適用し、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物（以下、化合物Aという）の単位面積当たりの48時間目の累積透過量 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を算出し、薬物放出膜を介した皮膚透過性を比較した ($n=3$)。実験条件は下記の通りである。

【0054】＜実験条件＞

皮膚：ユカタンミニブタ（5ヶ月齢）の背部摘出皮膚
装置：横型セル容量0.8mL、有効面積0.2827cm² (37℃)

ドナー側：化合物A 50mg/mLまたは懸濁液（生食液）に各種経皮吸収促進剤を加えた液

レシーバー側：塩化ベンザルコニウム液0.01%を含む0.05mol/Lリン酸緩衝液 (pH6.8)

試料溶液の調製：一定時間毎にレシーバー液0.3mLをサンプリングする。各サンプリング液を正確に0.15mLとり、p-ヒドロキシ安息香酸メチルのメタノール溶液0.15mLを正確に加え試料溶液とし、HPLCを用いて化合物Aの皮膚透過量を測定する。得られた結果を表1に示す。なお、表1中の略語は以下の通りである。
CA：カブリン酸、NA：ノナノール、EtOH：エタノール、BA：ベンジルアルコール、DL：d-リモネン、OP：N-オクチル-2-ピロリドン
生食液：生理食塩水（ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸を0.1%および塩化ベンザルコニウム0.01%含む）

EVA膜：エチレン-酢酸ビニル共重合体膜

EVOH膜：エチレン-ビニルアルコール共重合樹脂膜

PC膜：ポリカーボネート膜

PP膜：ポリプロピレン膜

PE膜：ポリエチレン膜

PET膜：ポリエチレンテレフタレート膜

【0055】

【表1】

No	経皮吸収促進剤	薬物放出膜	累積透過量 Q (48時間) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	EVA膜 (酢酸ビニル 9%)	0.04
2	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	EVA膜 (酢酸ビニル19%)	0.02
3	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	EVOH膜	0
4	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	PC膜	1584
5	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	PP膜 (Celgard2400 [®])	2198
6	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	PE膜	3007
7	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	PET膜	3498
8	0.5%CA+0.5%NA+20%EtOH/生食液	ポリウレタン膜	3208
9	0.1%NA+5%BA+20%EtOH/生食液	PP膜 (Celgard2400)	2018
10	1.0%DL+5%BA/生食液	PP膜 (Celgard2400)	1066
11	1.0%DL+5%BA+20%EtOH/生食液	PP膜 (Celgard2400)	1355

*1：日本セルガード（株）製

【0056】試験例2

ポリエステルまたはポリプロピレンフィルムからなる容器（裏打ち材層）に表2記載の各サンプル組成物に加え、これに各薬物放出膜を重ね合わせ、ヒートシールによりサンプル液を封入し、貼付剤を作製した。この貼付

＜実験条件＞

皮膚：ユカタンミニブタ（5ヶ月齢）の背部摘出皮膚
表2中の適用面積0.95cm²のものはフランツ型拡散セル
装置：表2中の適用面積1.5cm²と2.0cm²のものは6well cells
セル容量1.2mL (37℃)

レシーバー側：試験例1と同じ。

試料溶液の調製：試験例1と同じ。

得られた結果を表2～表4に示す。表2～表4中の略号は表1と同じ。

剤を用い、各製剤からの化合物Aの単位面積当たりの48時間目の累積透過量 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を算出し、透過性を比較した ($n=3$)。

【0057】

【0058】

【表2】

経皮吸収促進剤	薬物放出液	薬物濃度 mg/mL	適用量 mL	適用面積 cm ²	累積透過量Q(48時間) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1.0%CA+10%OP+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	1424
1.0%CA+10%OP+40%EtOH/精製水	PET膜	100	0.0382	0.95	936
1.0%CA+10%OP+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	866
1.0%CA+10%OP+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	773
1.0%CA+1.0%NA+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	127
1.0%CA+1.0%NA+40%EtOH/精製水	PET膜	100	0.0382	0.95	114
1.0%CA+1.0%NA+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	183
1.0%CA+1.0%NA+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	91
1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	693
1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PET膜	100	0.0382	0.95	111
1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	314
1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	44
2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	403
2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PET膜	100	0.0382	0.95	300
2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	349
2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	209
1.0%BA+2%DL+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	182

【0059】

【表3】

経皮吸収促進剤	薬物放出膜	薬物濃度 mg/mL	適用量 mL	適用面積 cm ²	累積透過量Q(48時間) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1.0%CA+1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	214
1.0%CA+1.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	120
1.0%CA+2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	100	0.0382	0.95	408
1.0%CA+2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PET膜	100	0.0382	0.95	329
1.0%CA+2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PE膜	100	0.0382	0.95	554
1.0%CA+2.0%NA+10%BA+40%EtOH/精製水	PC膜	100	0.0382	0.95	281
マトリックス(43% SIS+27.5%ロジン系樹脂+1% BHT+24% LP+1% オレイン酸)	—	3.5%	—	0.95	3
マトリックス(43% SIS+27.5%ロジン系樹脂+1% BHT+24% LP+1% ミリスチン酸イソプロピル)	—	3.5%	—	0.95	13
マトリックス(44% SIS+27.5%ロジン系樹脂+1% BHT+24% LP)	—	3.5%	—	0.95	0

SIS: スチレン-イソブレン-スチレン共重合体

LP: 流動パラフィン

【0060】

【表4】

経皮吸収促進剤	薬物放出膜	薬物濃度 mg/mL	適用量 mL	適用面積 cm ²	累積透過量Q(48時間) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1.5%CA+1.5%NA+60%EtOH+20%PEG/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.2	1.5	182
1.0%CA+1.0%NA+10%BA+40%EtOH+20%PEG/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.2	1.5	220
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+60%EtOH+10%PEG/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.2	1.5	324
1.5%CA+1.5%NA+80%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	569
1.0%CA+1.0%NA+10%BA+80%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	395
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	342
1.0%CA+3%OP+80%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	80
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH+3%乳酸/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	588
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH+1%クエン酸/精製水	PP膜(Celgard2400)	50	0.261	2.0	343
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH/精製水	PP・PEの複層膜 (Celgard2300 TM)	50	0.261	2.0	225
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH/精製水	PP膜(Celgard2456 TM)	50	0.261	2.0	495
1.5%CA+1.5%NA+10%BA+80%EtOH/精製水	PE膜(Celgard2700 TM)	50	0.261	2.0	414

*2, *3及び*4: 日本セルガード(株)製

【0061】表1~4より、本発明の貼付剤は、マトリ

ックス型貼付剤に比べて優れた皮膚への透過性を有する

ことがわかる。さらに、薬物放出膜としてポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネートまたはポリエチレンテレフタレートの高分子膜を用いた場合には、エチレン-酢酸ビニル共重合体膜を用いた場合に比べて高い透過性を示し、さらにポリプロピレン膜が特に好ましいこ

とがわかる。

【0062】

【発明の効果】本発明によれば、芳香族アミジン透導体類の経皮吸収性が改善された貼付剤を得ることができ

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 31/4535		A 6 1 K 31/4535	
31/454		31/454	
47/10		47/10	
47/12		47/12	
47/14		47/14	
47/16		47/16	
47/20		47/20	
A 6 1 P 7/02		A 6 1 P 7/02	
C 0 7 D 207/12		C 0 7 D 207/12	
211/46		211/46	
// C 0 7 D 401/06		401/06	
403/06		403/06	
409/06		409/06	
(72)発明者 杉崎 良樹		(72)発明者 水 英雄	
埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一		埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一	
製薬株式会社内		製薬株式会社内	